



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 10/809,802 Confirmation No. : 7164
Applicant : Diethard SCHWANITZ, et al.
Filed : March 26, 2004
TC/A.U. : 1617
Examiner : Unassigned
Docket No. : 029300.53320US
Customer No. : 23911
Title : ESTROGEN-GESTAGEN COMBINATION PREPARATIONS
AND USES THEREOF

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

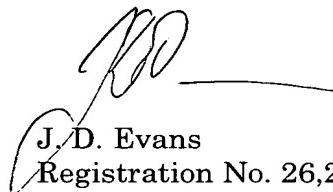
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 01123511.6, filed in Europe on September 29, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,



J.D. Evans
Registration No. 26,269

August 16, 2004

CROWELL & MORING LLP
Intellectual Property Group
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

01123511.6

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 30/09/02
LA HAYE, LE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Bernd B. Wagener
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Angel, 21 - 28010 Madrid
Tel.: 91 700 94 00 Fax: 91 319 38 10
Intérprete jurado del idioma alemán





Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: **01123511.6**
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: **29/09/01**
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Solvay Pharmaceuticals GmbH
30173 Hannover
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Estrogen-Gestagen Kombinationspräparat und Anwendung

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: Tag: Aktenzeichen:
State: Date: File no.
Pays: Date: Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
A61K31/565, A61K31/57, A61P15/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: **AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR**
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

29. Sep. 2001

Solvay Pharmaceuticals GmbH
30173 Hannover

Estrogen-Gestagen Kombinationspräparat und Anwendung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparate für die Anwendung in der Hormonersatztherapie, z. B. zur Anwendung bei menopausalen bzw. klimakterischen Beschwerden.

Typische menopausale bzw. klimakterische Beschwerden treten im Zusammenhang mit den Wechseljahren der Frau auf. Mit dem Beginn der Wechseljahre stellen die Eierstöcke langsam ihre Funktion ein. Damit verringert sich die Bildung der weiblichen Geschlechtshormone Estrogen und Progesteron und hört schließlich ganz auf. Die Fortpflanzungsfähigkeit erlischt. Mit dem Rückgang der Hormonbildung sind zahlreiche Umstellungen im weiblichen Organismus verbunden, die sich z. B. in klimakterischen Beschwerden, Alterung der Haut, Abnahme der Knochenmasse, Zunahme des Risikos von Herzkreislauferkrankungen sowie allmählicher Verminderung der geistigen Leistungsfähigkeit äußern können.

Zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung menopausaler bzw. klimakterischer Beschwerden wird üblicherweise eine Hormonersatztherapie verordnet, die anstelle der vom Eierstock nicht mehr bereitgestellten Hormone im Organismus wirkt. Hierzu werden im Stand der Technik Hormonpräparate z. B. in Form von Dragées mit einem Estrogen-Wirkstoff als Monopräparate sowie als Kombinationspräparate mit einem Gestagen als zusätzlichem Wirkstoff eingesetzt.

Die Verabreichung des Estrogen-Wirkstoffes und des Gestagen-Wirkstoffes kann je nach Patientin und Art des Kom-

binationsspräparates zyklisch oder kontinuierlich, durch orale Gabe wirksamer Dosierungseinheiten der Hormonwirkstoffe, meist in Regimen ohne Unterbrechung, gegebenenfalls aber auch mit Unterbrechungsphasen, erfolgen. In einem auf dem Markt befindlichen Kombinationsspräparat erfolgt die Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben bei noch bestehendem Zyklus vom 1. bis zum 14. Zyklustag durch orale Gabe von täglich einem Estrogen-haltigen Dragée und vom 15. bis zum 28. Zyklustag durch orale Gabe von täglich einem Dragée, das eine Kombination von Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff enthält. Eine andere pharmazeutische Kombinationszubereitung des Standards der Technik ist in der europäischen Patentanmeldung EP 136011 B1 beschrieben. Die EP 136011 B1 schlägt therapeutische Kombinationspräparate mit niedrigdosierten Gestagen- und Estrogen-Wirkstoffen zur Behandlung post-menopausaler Beschwerden bei Frauen mit intaktem Uterus vor, die 20 bis 120 kombinierte Dosierungseinheiten aus Gestagen und Estrogen, sowie gewünschtenfalls auch 3 bis 7 separate tägliche Gestagen-Dosierungseinheiten (ohne Estrogen) enthalten. Die Verabreichung kann einerseits durch kontinuierliche ununterbrochene orale Verabreichung des Gestagens und gleichzeitige kontinuierliche ununterbrochene orale Verabreichung des Estrogens einmal täglich in Form einer einzigen kombinierten Dosierungseinheit der beiden Hormone erfolgen. Andererseits kann die Verabreichung des Estrogens auch cyclisch oral erfolgen, wobei das Gestagen und das Estrogen zunächst über 20 bis 120 Tage täglich zusammen in Form der kombinierten Dosierungseinheit und das Gestagen ohne das Estrogen einmal täglich über 3 bis 7 Tage in Form der Gestagen-Dosierungseinheiten verabreicht wird.

Menopausale bzw. klimakterische Beschwerden werden von den betroffenen Frauen oft individuell sehr unterschiedlich wahrgenommen. Die Wahl des individuellen Regimen zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung der menopausalen bzw. klimakterischen Beschwerden lässt daher eine flexible Variationsmöglichkeit wünschenswert erscheinen, die gegebenenfalls

auch alternative Anwendungsregimen mit ein- und demselben Präparat erlauben.

Die vorliegende Erfindung schlägt daher ein neues Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparat mit einem alternierenden Regimen vor. Die Erfindung betrifft daher die Verwendung eines Estrogens und eines Gestagens zur Herstellung eines oralen pharmazeutischen Präparates, welches jeweils separate 14 oder ein ganzes Vielfaches davon tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und in entsprechender Zahl eine Kombination eines Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff in kombinierten täglichen Dosierungseinheiten enthält, zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung meno-pausaler oder klimakterischer Beschwerden bei Frauen, insbesondere bei Frauen mit intaktem Uterus, wenn kein Menstruationszyklus mehr erwünscht ist, durch täglich alternierende, ununterbrochene Verabreichung der Tagesdosierungseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten Tagesdosierungseinheiten der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit dem Gestagen-Wirkstoff über einen Zeitraum von wenigstens 28 Tagen (28-Tage-Zyklus).

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat eignet sich zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung von meno-pausalen, einschließlich prä-, peri- und postmenopausalen, bzw. klimakterischen Beschwerden bei Frauen mit intaktem Uterus, bei denen kein Menstruationszyklus mehr erwünscht ist. Menopausale bzw. klimakterische Beschwerden umfassen hierbei eine Reihe unerwünschter Beschwerden oder krankhafter Veränderungen wegen des sich verändernden Hormonhaushaltes. Perimenopausale (z. B. etwa im Alter von über 40 Jahren), meno-pausale und post-meopausale Frauen erleiden somit oftmals eine Vielzahl verschiedener Zustände und Beschwerden, die dem Estrogen-Entzug wegen nachlassender Funktion der Eierstöcke zuzuschreiben sind. Die Dauer solcher Beschwerden kann äußerst unterschiedlich sein, und sie können sich z. B. in Hitzewallungen unterschiedlichen Ausmaßes je nach Individuum so-

wie Austrocknung der Vagina mit erhöhter Anfälligkeit für Infektionen äußern. Als langfristige, sehr gesundheitsbedrohende perimenopausale, menopausale und post-meopausale Zustände sind insbesondere der Mineralverlust der Knochen mit einhergehendem Abbau von Knochenmasse (Osteoporose). Weiterhin wird in der Fachwelt auch eine zunehmende Gefahr von Herzattacken und ischämischen Herzkrankheiten, bedingt durch einen deutlichen Anstieg der Serum-Cholesterin-Konzentrationen, diskutiert. Bei einigen Frauen treten zusätzlich zu den vorgenannten Hauptbeschwerden und krankhaften Zuständen weitere Symptome wie Depressionen, Schlaflosigkeit, Nervosität, bis hin zu Symptomen von Arthritis u.s.w. auf.

In der Behandlung von perimenopausalen, menopausalen und post-meopausalen Beschwerden ist es anerkannt, daß Estrogen das wirksamste Agens zur Kontrolle der Hitzewallungen und Vaginalatrophie darstellt und dem Auftreten klinischer Erscheinungsbilder der Osteoporose vorbeugt oder diese verzögert. Es ist aus klinischer Sicht auch erforderlich, Estrogene nicht allein zu verabreichen, sondern bevorzugt in Kombination mit einem Gestagen in einem geeigneten Dosier- bzw. Therapieschema. Hierfür stellt die vorliegende Erfindung eine geeignete, bisher im Stand der Technik nicht bekannte Kombination und Darreichung zur Verfügung.

Die Anwendungsgebiete gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen insbesondere frühklimakterische und klimakterische Beschwerden mit Blutungsstörungen, Zyklusunregelmäßigkeiten (Zyklusanomalien), Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe), zu schwacher Regelblutung (Hypomenorrhoe), zu seltener Regelblutung (Oligomenorrhoe), übermäßig starker Regelblutung (Hypermenorrhoe), zwischenblutungen, Unterfunktion der Eierstöcke (Ovarialinsuffizienz).

Die Dosierung des erfindungsgemäßen Präparates erfolgt in einem alternierenden Therapieschema mit Einzel- und Tagesdosen. Dieses alternierende Therapieschema eignet sich insbe-

sondere für die Patientengruppe der Frauen, bei denen kein weiterer Zyklus mehr erwünscht ist. Die Gestagengabe erfolgt hierbei alternierend, wie z. B. auch aus Fig. 1 in einer beispielhaften Ausgestaltung der Erfindung ersichtlich. Ist z. B. der Estrogen-Wirkstoff in weißen Dragées und die Estrogen-Gestagen-Wirkstoffkombination in einem rosa Dragée untergebracht, erfolgt die alternierende Gestagengabe, indem täglich abwechselnd 1 weißes und 1 rosa Dragée verabreicht wird. D.h. am ersten Tag wird ein weißes Dragée (1) eingenommen, am zweiten Tag ein rosa Dragée (2), am dritten Tag wieder ein weißes (3), am vierten Tag wieder ein rosa Dragée (4) usw. bis zum Abschluß des eines 28-Tage-Zyklus.

Bei diesem alternierenden Dosierungsschema (Rosa-Weiß-Schema) sind die Dragées z. B. wie in Fig. 1 aufgezeigt nach einem auf der Vorderseite eines Blisterstreifens aufgedruckten Therapieschema, in der Reihenfolge der angegebenen Zahlen, beginnend mit der Zahl (1), einzunehmen. Diese Zahlen sind keine Datumsangabe, sondern geben nur die Reihenfolge der Einnahme der jeweiligen Dragées an. Weitere beispielhafte Ausgestaltungen für die Anordnung und Kennzeichnung der jeweiligen Dragées in erfindungsgemäßen Darreichungsformen für das alternierende Therapieschema sind in Fig. 3 und Fig. 4 angegeben. Hierfür geeignete erfindungsgemäße abgepackte pharmazeutische Präparate sind weiter unten noch näher beschrieben.

Wenn vor dem Beginn der Behandlung noch regelmäßige Monatsblutungen bestanden haben, wird mit der erstmaligen Einnahme oder beim Wechsel auf dieses Dosierungsschema am 1. Tag der Menstruation begonnen. Frauen, die keinen Uterus mehr haben oder bei denen kein Zyklus mehr vorhanden ist, können jederzeit mit der Einnahme beginnen.

Nach dem Aufbrauchen der Blisterpackung, d.h. nach Abschluß eines 28-Tage-Zyklus, wird die Einnahme am folgenden Tag, also ohne Einnahmepause, mit einer neuen Blisterpackung

nach dem gleichen alternierenden Rosa-Weiß-Schema wie vorstehend beschrieben, den zur Orientierung dienenden Zahlen folgend, fortgesetzt.

Um sich die Einnahme zu erleichtern, können die Dragées für einen Monat (28-Tage-Zyklus) auch in einer Pillendose immer abwechselnd rosa-weiß vorsortiert werden. Zur Erläuterung dieses Aspektes der Erfindung dienen die Fig. 5A und 5B, die ein beispielhafte geometrische Ausgestaltung einer Pillendose bzw. Vorratsdose, d.h. eine Pillendose mit runder Geometrie wiedergeben; weitere geometrische Ausgestaltungen, z. B. Oval-Formen oder Rechteckformen, z. B. analog zu den Blisterpackungen, sind möglich. Weiterhin ist dieser Aspekt der Erfindung weiter unten im Zusammenhang mit den erfindungsgemäß abgepackten pharmazeutischen Präparaten noch näher beschrieben.

In einer bevorzugten Variante der Erfindung umfaßt das pharmazeutische Präparat 14 tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und 14 tägliche Dosierungseinheiten einer Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff. Dieses pharmazeutische Präparat aus jeweils 14 täglichen Dosierungseinheiten ist für eine 1-Monatsbehandlung, d.h. für einen 28-Tage-Zyklus, bestimmt und entsprechend abgepackt. Gewünschtenfalls kann das erfindungsgemäß pharmazeutische Präparat auch für eine 3-Monatsbehandlung, d.h. für drei aufeinanderfolgende 28-Tage-Zyklen, bestimmt und entsprechend abgepackt sein, d.h. es wird die 3-fache Anzahl der für einen 28-Tage-Zyklus benötigten täglichen Dosierungseinheiten aus Estrogen-Wirkstoff einerseits und der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff bereitgestellt. In dieser 3-Monatsvariante umfaßt das pharmazeutische Präparat dann z. B. drei separate Packungsuntereinheiten aus 14 täglichen Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und 14 täglichen Dosierungseinheiten einer Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff, oder z. B. 3 mal 14 tägliche Dosierungseinheiten

eines Estrogen-Wirkstoffes und 3 mal 14 tägliche Dosierungseinheiten einer Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff; alternativ kann es für die 3-Monatsvariante z. B. auch vorgesehen sein 42 tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und 42 tägliche Dosierungseinheiten einer Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff bereitzustellen.

Im Rahmen der Erfindung einsetzbare Estrogene sind Estrogen-Wirkstoffe, die aus der Gruppe Estradiol, 17- β -Estradiol, Estradiolvalerat, natürliche konjugierte Estroge-ne, auch equinen Ursprungs, Estron, Estropipat (Piperazine-stron-Sulfat), Ethinylestradiol, Mestranol und Quinestranol ausgewählt sind. Bevorzugt sind natürliche konjugierte equine Estrogene (CEE = conjugated equine estrogens). Natürliche konjugierte estrogene Hormone sind ein amorphes Extrakt, das ein Gemische von wasserlöslichen, konjugierten Estrogenen darstellt, das üblicherweise aus natürlichen Quellen wie insbesondere z. B. dem Harn trächtiger Stuten gewonnen wird. Die estrogene Hauptkomponente in diesem Gemisch ist das Natrium-salz von Esteron-Sulfat, und in geringerer Menge das Natrium-salz von Equilin-Sulfat. Die gesamte Estrogene Wirksamkeit von pharmazeutischen Zubereitungen wird üblicherweise in Form von äquivalenten Mengen des Natrium-Estron-Sulfatsalzes und gegebenenfalls des Natrium-Equilin-Sulfatsalzes ausgedrückt. Weitere in den Gemischen natürlicher konjugierter Estrogene enthaltene konjugierte estrogene Wirkstoff-Komponenten sind ebenfalls als wasserlösliche Natriumsulfatsalze in den Gemischen enthalten und sind z. B. 17- α -Dihydroequilin, 17- α -Estradiol and 17- β -Dihydroequilin. Tabletten zur oralen Verabreichung enthalten die Gemische der natürlichen konjugierten Estrogen üblicherweise in Stärken von etwa 0.3 mg, 0.625 mg, 0.9 mg, 1.25 mg und 2.5 mg der konjugierten Estrogene.

Im Rahmen der Erfindung einsetzbare Gestagene sind Gestagen-Wirkstoffe, die aus der Gruppe Laevo-Norgestrel, dl-Norgestrel, Norethindron (Norethistron), Norethindron- (No-

rethistroron)-Acetat, Ethynodiol-Diacetat, Dydrogesteron, Medroxyprogesteron-Acetat, Norethynodrel, Allylestrenol, Lynoestrenol, Quingestanol-Acetat, Medrogeston, Norgestrieton, Dimethisteron, Ethisteron, Cyproteron-Acetat, Chlormadinon-Acetat, Megestrol-Acetat, Gestoden, Desogestrel, Trimegeston, Dienogest, Drosperinon und Nomegestrol-Acetat ausgewählt sind. Erfindungsgemäß bevorzugte Gestagene sind Dydrogesteron, Medroxyprogesteron-Acetat, Norethistroron-Acetat, Trimegeston, Dienogest, Drosperinon, und insbesondere Medrogeston.

In einer Ausgestaltung der Erfindung enthält die tägliche Estrogen-Dosierungseinheit den Estrogen-Wirkstoff, vorzugsweise ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Estrogene, in einer Menge von 0,05 mg bis 10 mg je nach Art des eingesetzten Estrons und die kombinierte tägliche Dosierungseinheit den Estrogen-Wirkstoff, vorzugsweise ebenfalls ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Estrogene, in einer Menge von 0,05 mg bis 10 mg, je nach Art des eingesetzten Estrons, und den Gestagen-Wirkstoff in einer menge von 0,05 mg bis 50 mg, je nach Art des eingesetzten Gestagens. Das bevorzugt als Gestagen eingesetzte Medrogeston ist in einer Menge von 1 mg bis 20 mg, insbesondere in einer Menge von 1 mg bis 10 mg, enthalten. Dem Fachmann sind die jeweils einzusetzenden Mengen für jeweiligen individuellen Estrogen- bzw. Gestagen-Wirkstoffe geläufig.

In einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung enthält die tägliche Dosierungseinheit des Estrogen-Wirkstoffes 14 mg eines Auszugs aus dem Harn trächtiger Stuten, standardisiert auf 0,33 mg Natriumsalz von Estron-3-hydrogensulfat und 0,17 mg Natriumsalz von Equilin-3-hydrogensulfat (entsprechend 0,6 mg konjugierter equiner Estrogene) und die kombinierte tägliche Dosierungseinheit eine Kombination aus ebenfalls 14 mg eines Auszugs aus dem Harn trächtiger Stuten, standardisiert auf 0,33 mg Natriumsalz von Estron-3-hydrogensulfat und 0,17 mg Natriumsalz von Equilin-3-hydrogensulfat (entsprechend 0,6 mg konjugierter Estrogene)

als Estrogen-Wirkstoff und weiterhin 5 mg Medrogeston als Gestagen-Wirkstoff.

Die Wirkstoffe liegen in den täglichen Dosiereinheiten in geeigneter Weise mit z. B. üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen als eine oral applizierbare feste galenische Arzneiformen, z. B. als Tablette, Pille oder insbesondere als Dragée, in beliebiger geometrischer Ausgestaltung vor. Zur Herstellung dieser festen oralen Arzneiformen können übliche galenische Zubereitungsmethoden eingesetzt werden, die neben Tabletten- oder Pillenherstellverfahren auch gewünschtenfalls Befilmungsverfahren und Dragierverfahren umfassen. Dem Fachmann sind diese Methoden geläufig. Als pharmazeutische Träger- und Hilfsstoffe kommen z. B. die im Stand der Technik bekannten pharmazeutischen Materialien in Frage wie übliche anorganische und/oder organische Trägerstoffe, wie beispielsweise Milchzucker, Talkum oder Stärke, und nach Bedarf andere pharmazeutisch übliche Hilfsmittel, wie beispielsweise Matrixbildner, Bindemittel, Granulierhilfsmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Feuchthaltemittel oder Trockenmittel, Füllstoffe, Farbstoffe oder Tablettensprengmittel. Es können zusätzlich weitere Hilfsstoffe zugegeben werden, wie z. B. Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Geschmackskorrigenzien, Aromastoffe und dergleichen. Umhüllte feste Arzneiformen können als Filmtablette (Film- oder Lacktablette), gegebenfalls mit zusätzlicher Dragierschicht, oder als klassisches Dragée vorliegen. Filmtabletten sind hierbei üblicherweise mit einem polymeren Film umhüllt. Formulierungen zum Umhüllen von Filmtabletten umfassen beispielsweise neben dem polymeren Filmbildner gewünschtenfalls auch Weichmacher, Dispersions- oder Glättemittel, Deckmittel und Farbstoffe; die Bestandteile werden üblicherweise mit einem Lösungsmittel, meist Ethanol oder auch Aceton auf den Tabletten- oder Pillenkern aufgetragen. Dragées sind üblicherweise die mit einem Zucker umhüllte feste Arzneiformen. Zum Dragieren werden üblicherweise Dragiersirupe, d.h. hochkonzentrierte Zuckerkonzentrationen mit bis zu 80 Gew.-% Zuckergehalt, eingesetzt.

Überwiegend wird dabei als Zucker Saccharose verwendet. Im an sich bekannten Dragierverfahren werden unterschiedliche Schichten nacheinander und portionsweise auf einen Kern aufgetragen, wie beispielsweise: die Andeckschicht aus wenigen Portionen Andecksirup und dazwischengestreutem Andeckpuder; die Auftragsschicht aus mehreren Portionen Auftragssirup und dazwischengestreutem Auftragpuder; eine glättende Schicht aus reinem, eventuell angefärbtem Sirup, um der Dragéeoberfläche Brillanz zu verleihen; gefolgt von Glänzen oder Polieren mit Wachs oder Wachslösung als Abschluß.

Beispiele verwendbarer Träger- und Hilfstoffe sind unter anderem inerte anorganische Materialien wie tribasisches Calciumphosphat, Calciumsulfate oder Titandioxid, oder inerte organische Materialien wie Carnaubawax, Cellulose, Glycerinmonooleat, Lactose, Magnesiumstearat, Methylcellulose, pharmazeutische Lasur, Polyethyleneglycol, Stearinsäure, Sucrose. Bevorzugte orale pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen z. B. Materialien wie Arabisches Gummi, Carmellose-Natrium, Carnaubawachs, Lactose, Macrogol 4000 und 6000, Magnesiumoxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Polyvidon, Saccharose, Schellack, Talkum, gebleichtes Wachs, Farbstoffe E104, E127 und E171.

Die festen, oralen täglichen Dosiereinheiten können gewünschtenfalls auch eingefärbt sein, z. B. zur Kennzeichnung und Unterscheidung der Estrogen-Dosiereinheiten und kombinierten Estrogen-Gestagen-Dosiereinheiten. Die Kennzeichnung und Unterscheidung kann gewünschtenfalls alternativ oder auch zusätzlich über das Verpackungsmaterial, in dem die täglichen Dosiereinheiten mit einerseits dem Estrogen-Wirkstoff und andererseits der kombinierten Estrogen-Gestagen-Wirkstoffe bereitgestellt werden, erfolgen. Kennzeichnungen können z. B. farblich und/oder zahlenmäßig vorgenommen werden.

Die Erfindung betrifft daher weiterhin auch abgepackte pharmazeutische Präparate (Packungseinheiten), die

- ein Verpackungsmaterial, in dem jeweils separat 14 oder ein ganzes Vielfaches davon tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und in entsprechender Zahl eine Kombination eines Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff in kombinierten täglichen Dosierungseinheiten untergebracht sind, und die Tagesdosen mit dem Estrogen-Wirkstoff einerseits und die kombinierte Tagesdosen aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff andererseits in geeigneter Weise zur eindeutigen Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind; und
- ein Label und/oder eine Packungsbeilage zur Angabe, daß das Präparat zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung von menopausalen oder klimakterischen Beschwerden bei Frauen, insbesondere bei Frauen mit intaktem Uterus, verabreicht werden kann, wenn kein Menstruationszyklus mehr erwünscht ist, indem eine täglich alternierende, ununterbrochene Verabreichung der Tagesdosiseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten Tagesdosiseinheiten der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit dem Gestagen-Wirkstoff über einen Zeitraum von wenigstens 28 Tagen (28-Tage-Zyklus) erfolgt.

In einer bevorzugten Ausgestaltung zeichnet sich das erfindungsgemäße abgepackte pharmazeutische Präparat dadurch aus, daß die tägliche Dosiseinheit mit Estrogen-Wirkstoff einerseits und die tägliche kombinierte Tagesdosiseinheit aus Estrogen- und Gestagen-Wirkstoff andererseits durch optische Kennzeichnung, vorzugsweise durch unterschiedliche farbliche Gestaltung, zur Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind.

In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung umfaßt das erfindungsgemäße abgepackte pharmazeutische Präparat als Verpackungsmaterial einen Blister, auf dem ein Schema zur Erleichterung der alternierenden Verabreichung der täglichen

Dosierungseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten täglichen Dosierungseinheit aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff, vorzugsweise als Schema ganzer Zahlen von 1 bis 28, aufgedruckt ist, um die Reihenfolge der jeweiligen täglich zu verabreichenden Dosierungseinheit festzulegen.

Zur Erleichterung der täglichen Einnahme der jeweils zutreffenden Dosiereinheit, können diese z. B. für einen Monat (28 Tage) in einer in Fächer unterteilten Pillendose abwechselnd vorsortiert sein oder aus einer Blisterpackung nachträglich vorsortiert werden. Die Erfindung betrifft daher als Packungseinheiten auch abgepackte pharmazeutische Präparate, die

- ein Verpackungsmaterial, in dem jeweils separat 14 oder ein ganzes Vielfaches davon tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und in entsprechender Zahl eine Kombination eines Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff in kombinierten täglichen Dosierungseinheiten untergebracht sind, und die Tagesdosen mit dem Estrogen-Wirkstoff einerseits und die kombinierte Tagesdosen aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff andererseits in geeigneter Weise zur eindeutigen Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind; und
- ein Label und/oder eine Packungsbeilage zur Angabe, daß das Präparat zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung von menopausalen oder klimakterischen Beschwerden bei Frauen, insbesondere bei Frauen mit intaktem Uterus, verabreicht werden kann, wenn kein Menstruationszyklus mehr erwünscht ist, indem eine täglich alternierende, ununterbrochene Verabreichung der Tagesdosiseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten Tagesdosiseinheiten der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit dem Gestagen-Wirkstoff über einen Zeitraum von wenigstens 28 Tagen erfolgt.

In einer bevorzugten Ausgestaltung zeichnet sich das vorstehende erfindungsgemäße abgepackte pharmazeutische Präparat dadurch aus, daß das Verpackungsmaterial eine in 28 Fächer unterteilte Pillendose, vorzugsweise eine in 28 Fächer unterteilte Pillendose mit ringförmiger Anordnung dieser Fächer, ist, in denen abwechselnd eine tägliche Dosierungseinheit eines Estrogen-Wirkstoffes und einer kombinierten täglichen Dosierungseinheit aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff untergebracht sind, und in geeigneter Weise zur eindeutigen Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind.

Die einzelnen Fächer können hierbei gewünschtenfalls durch Wochentage gekennzeichnet sein und dadurch die farbliche Kennzeichnung der Dosiereinheiten ergänzen.

Zweckmäßigerweise werden Blister als Verpackungsmaterial zum Vertrieb des pharmazeutischen Präparates hergestellt werden, und vorstehende Pillendosen nur unterstützend mit abgegeben werden.

Als Alternative zu dem für die erfindungsgemäßen Präparate beschriebenen alternierenden Therapieschema kann die Gestagengabe auch nach einen klassischen zyklischen Therapieschema erfolgen, das gewünschtenfalls auf z. B. auf einer Blistervorderseite zusätzlich zum üblicherweise auf der Blisterrückseite angegebenen alternierenden Therapieschema als Wahlmöglichkeit aufgedruckt sein kann. Die abgepackten pharmazeutischen Präparate können somit zwei verschiedene Therapieschemata auf z. B. auf einer Blisterpackung vorsehen, und es kann zwischen den zwei Dosierungsschemata gewählt werden, wobei der behandelnde Arzt zu Beginn der Therapie entscheidet, welches der beiden Schemata für die jeweilige Patientin geeignet ist. Das gegebenenfalls als Wahlmöglichkeit zusätzlich vorgesehene zyklische Therapieschema eignet sich insbesondere für die Patientengruppe der Frauen, bei denen noch ein regelmäßiger Zyklus besteht und dieser auch weiter-

hin aufrechterhalten werden soll. Die Gestagengabe erfolgt hierbei zyklisch, wie z. B. auch aus Fig. 2 in einer beispielhaften Ausgestaltung ersichtlich; andere Ausgestaltungen sind denkbar. Ist z. B. der Estrogen-Wirkstoff in weißen Dragées und die Estrogen-Gestagen-Wirkstoffkombination in einem rosa Dragée untergebracht, erfolgt alternierende Gestagengabe, indem vom 1. Bis zum 14. Zyklustag täglich 1 weißes Dragée und, vom 15. bis zum 28. Zyklustag täglich 1 rosa Dragée verabreicht wird.

Bei diesem zyklischen Dosierungsschema sind die Dragées z. B. wie in Fig. 2 in einer beispielhaften Ausgestaltung aufgezeigt nach einem auf der Vorderseite eines Blisterstreifens aufgedruckten Therapieschema, vom Startpunkt beginnend in der Reihenfolge der Pfeile, einzunehmen. Liegen erfundungsgemäße Ausgestaltungen z. B. einer Blisterpackung gemäß Fig. 3 oder Fig. 4 vor, kann die Wahlmöglichkeit des klassischen zyklischen Therapieschemas auf der Blistervorderseite z. B. entsprechend der Anordnung der jeweiligen Dragées ebenfalls durch Pfeile oder Zahlen gekennzeichnet sein.

Nach dem Aufbrauchen der Blisterpackung, d.h. nach Abschluß eines 28-Tage-Zyklus, wird die Einnahme am folgenden Tag, also ohne Einnahmepause, mit einer neuen Blisterpackung nach dem gleichen zyklischen Therapieschema, wie vorstehend beschrieben, den zur Orientierung dienenden Pfeilen folgend, fortgesetzt.

Wenn vor Beginn der Behandlung noch regelmäßige Monatsblutungen bestanden haben, wird mit der erstmaligen Einnahme oder beim Wechsel auf dieses Dosierungsschema am 1. Tag der Menstruation begonnen. Frauen, die keinen Uterus mehr haben oder bei denen kein Zyklus mehr vorhanden ist, können jederzeit mit der Einnahme beginnen.

Ein besonderer Vorteil der Erfindung, insbesondere der abgepackten pharmazeutischen Präparate, besteht darin, daß

durch die Art der Darreichung die Patienten-Compliance und Einhaltung der Therapie wesentlich erhöht wird. Das gilt insbesondere auch für die abgepackten pharmazeutischen Präparate, die so ausgestaltet sind, daß sie neben dem erfindungsgemäßen alternierenden Therapieschema als Wahlmöglichkeit auch ein klassisches zyklisches Therapieschema zulassen, da ein Präparatewechsel bei einer Umstellung von einem auf das andere Therapieschema vermieden werden kann. Die von einer Umstellung betroffenen Patientinnen können daher das Präparat in gewohnter und individuell als verträglich erwiesener Formulierung weiter einnehmen und mit einer Umstellung sonst möglicherweise auftretende Unverträglichkeiten können von vorne herein vermieden werden.

Figurenerläuterung

- Fig. 1:** Blister gemäß Erfindung mit Dosierschema-Aufdruck (Blisterrückseite); Zahlenschema.
- Fig. 2:** Blistervorderseite mit alternativem Dosierschema, für den Fall, daß Regelblutungen noch erwünscht sind; Pfeileschema.
- Fig. 3:** Blister gemäß Erfindung mit Dosierschema-Aufdruck (Blisterrückseite); Zahlenschema.
- Fig. 4:** Blistervorderseite mit Dosierschema-Aufdruck gemäß der Erfindung; Pfeileschema
- Fig. 5:** (Fig. 5A) Pillendose ohne Inhalt;
(Fig. 5B) Pillendose mit Inhalt.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung anhand einer konkreten pharmazeutischen Zubereitung näher erläutern, ohne jedoch den Umfang der Erfindung dadurch zu begrenzen.

Beispiel

Eine beispielhafte Packungseinheit (abgepacktes pharmazeutisches Präparat) enthält das Kombinationspräparat aus den zwei verschiedenen Hormon-Dragées, weißen Dragées mit einem Estrogen-Wirkstoff und rosa Dragées mit einem Estrogen und einem Gestagen. Der Estrogenanteil wird als standardisierter Auszug aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen. Der Gestagenanteil (Gelbkörperhormonanteil) besteht aus Medrogeston. In einer Packungseinheit sind 14 weiße und 14 rosa Dragées enthalten.

1 weißes Dragée enthält als arzneilich wirksame Bestandteile 14 mg eines Auszugs aus dem Harn trächtiger Stuten, standardisiert auf 0,33 mg Natriumsalz von Estron-3-hydrogensulfat und 0,17 mg Natriumsalz von Equilin-3-hydrogensulfat (entsprechend 0,6 mg konjugierter equiner Estrogene).

1 rosa Dragée enthält als arzneilich wirksame Bestandteile 14 mg eines Auszugs aus dem Harn trächtiger Stuten, standardisiert auf 0,33 mg Natriumsalz von Estron-3-hydrogen-sulfat und 0,17 mg Natriumsalz von Equilin-3-hydrogensulfat (entsprechend 0,6 mg konjugierter Estrogene) und 5 mg Medrogeston.

Sonstige Bestandteile sind in beiden Dragées (weiß und rosa): Arabisches Gummi, Carmellose-Natrium, Carnaubawachs, Lactose, Macrogol 4000 und 6000, Magnesiumoxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Polyvidon, Saccharose, Schellack, Talcum, gebleichtes Wachs, Farbstoffe E104, E127 und E171.

Abgepackte pharmazeutische Präparate können z. B. folgende Darreichungsform und Inhalt aufweisen:

- (a) Dragées in einer Packung mit insgesamt 28 Dragées (1-Monatspackung für einen 28-Tage-Zyklus; 14 weiße und 14 rosa Dragées); oder

- (b) Dragées in einer Packung mit insgesamt 84 Dragées (Vier-teljahrespackung mit jeweils 3x28 Dragées für drei 28-Tage-Zyklen; je 3x 14 weiße und 3x 14 rosa Dragées)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patentansprüche

EPO-Munich
59
29. Sep. 2001

1. Verwendung eines Estrogens und eines Gestagens zur Herstellung eines oralen pharmazeutischen Präparates, welches jeweils separate 14 oder ein ganzes Vielfaches davon tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und in entsprechender Zahl eine Kombination eines Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff in kombinierten täglichen Dosierungseinheiten enthält, zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung menopausaler oder klimakterischer Beschwerden bei Frauen, insbesondere bei Frauen mit intaktem Uterus, wenn kein Menstruationszyklus mehr erwünscht ist, durch täglich alternierende, ununterbrochene Verabreichung der Tagesdosierungseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten Tagesdosierungseinheiten der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit dem Gestagen-Wirkstoff über einen Zeitraum von wenigstens 28 Tagen (28-Tage-Zyklus).

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Präparat 14 tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und 14 tägliche Dosierungseinheiten einer Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff für einen 28-Tage-Zyklus, oder jeweils die 3-fache Anzahl der für einen 28-Tage-Zyklus benötigten täglichen Dosierungseinheiten aus Estrogen-Wirkstoff einerseits und der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff, enthält.

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Estrogen-Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Estradiol, 17- β -Estradiol, Estradiolvalerat, natürliche konjugierte Estrogene, auch equinen Ursprungs, Estron, Estropipat (Piperazinestron-Sulfat), Ethinylestradiol, Mestranol und Quinestranol, vorzugsweise natürliche konjugierte equine Estrogene.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gestagen-Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Laevo-Norgestrel, dl-Norgestrel, Norethindron (Norethistron), Norethindron- (Norethistron)-Acetat, Ethynodiol-Diacetat, Dydrogesteron, Medroxyprogesteron-Acetat, Norethyndrel, Allylestrenol, Lynoestrenol, Quingestanol-Acetat, Medrogeston, Norgestrieton, Dimethisteron, Ethisteron, Cyproteron-Acetat, Chlormadinon-Acetat, Megestrol-Acetat, Gestoden, Desogestrel, Trimegeston, Dienogest, Drosperinon und Nomegestrol-Acetat, vorzugsweise aus der Gruppe Dydrogesteron, Medroxyprogesteron-Acetat, Norethistron-Acetat, Trimegeston, Dienogest, Drosperinon, und insbesondere Medrogeston.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Estrogen-Wirkstoff ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Estrogene in einer Menge von 0,05 mg bis 10 mg, je nach Art des eingesetzten Estrons, in einer täglichen Dosierungseinheit des Estrogen-Wirkstoffes enthalten ist und daß in der kombinierten täglichen Dosierungseinheit der Estrogen-Wirkstoff, vorzugsweise ebenfalls ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Estrogene, in einer Menge 0,05 mg bis 10 mg, je nach Art des eingesetzten Estrons, und der Gestagen-Wirkstoff in einer Menge von 0,05 mg bis 50 mg, je nach Art des eingesetzten Gestagens, vorzugsweise das als Gestagen-Wirkstoff bevorzugte Medrogeston in einer Menge von 1 mg bis 20 mg, insbesondere in einer Menge von 1 mg bis 10 mg, enthalten ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die tägliche Dosierungseinheit des Estrogen-Wirkstoffes 14 mg eines Auszugs aus dem Harn trächtiger Stuten, standardisiert auf 0,33 mg Natriumsalz von Estron-3-hydrogensulfat und 0,17 mg Natriumsalz von Equilin-3-hydrogensulfat (entsprechend 0,6 mg konjugierter equiner Estrogene) enthält und daß die kombinierte tägliche Dosierungseinheit eine Kombination aus 14 mg eines Auszugs aus dem Harn trächtiger Stuten, standardisiert auf 0,33 mg Natriumsalz von Estron-3-hydrogen-

sulfat und 0,17 mg Natriumsalz von Equilin-3-hydrogensulfat (entsprechend 0,6 mg konjugierter Estrogene) als Estrogen-Wirkstoff und 5 mg Medrogeston als Gestagen-Wirkstoff enthält.

7. Abgepacktes pharmazeutisches Präparat zur Hormon-Substitutionstherapie, enthaltend

- ein Verpackungsmaterial, in dem jeweils separat 14 oder ein ganzes Vielfaches davon tägliche Dosierungseinheiten eines Estrogen-Wirkstoffes und in entsprechender Zahl eine Kombination eines Estrogen-Wirkstoffes mit einem Gestagen-Wirkstoff in kombinierten täglichen Dosierungseinheiten untergebracht sind, und die Tagesdosen mit dem Estrogen-Wirkstoff einerseits und die kombinierte Tagesdosen aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff andererseits in geeigneter Weise zur eindeutigen Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind; und
- ein Label und/oder eine Packungsbeilage zur Angabe, daß das Präparat zur Prophylaxe, Linderung und/oder Behandlung von menopausalen oder klimakterischen Beschwerden bei Frauen, insbesondere bei Frauen mit intaktem Uterus, verabreicht werden kann, wenn kein Menstruationszyklus mehr erwünscht ist, indem eine täglich alternierende, ununterbrochene Verabreichung der Tagesdosiseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten Tagesdosiseinheiten der Kombination des Estrogen-Wirkstoffes mit dem Gestagen-Wirkstoff über einen Zeitraum von wenigstens 28 Tagen (28-Tage-Zyklus) erfolgt.

8. Abgepacktes pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die tägliche Dosiseinheit mit Estrogen-Wirkstoff einerseits und die tägliche kombinierte Tagesdosiseinheit aus Estrogen- und Gestagen-Wirkstoff andererseits durch optische Kennzeichnung, vorzugsweise durch

unterschiedliche farbliche Gestaltung, zur Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind.

9. Abgepacktes pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verpackungsmaterial ein Blister ist, auf dem ein Schema zur Erleichterung der alternierenden Verabreichung der täglichen Dosierungseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes und der kombinierten täglichen Dosierungseinheit aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff, vorzugsweise als Schema ganzer Zahlen von 1 bis 28, aufgedruckt ist, um die Reihenfolge der jeweiligen täglich zu verabreichenden Dosierungseinheit festzulegen.

10. Abgepacktes pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verpackungsmaterial eine in 28 Fächer unterteilte Pillendose, vorzugsweise eine in 28 Fächer unterteilte Pillendose mit ringförmiger Anordnung dieser Fächer, in denen abwechselnd eine tägliche Dosierungseinheit eines Estrogen-Wirkstoffes und einer kombinierten täglichen Dosierungseinheit aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff untergebracht sind, und in geeigneter Weise zur eindeutigen Unterscheidung voneinander gekennzeichnet sind.

11. Abgepacktes pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Blister zusätzlich zum Schema für die alternierende Verabreichung der täglichen Dosierungseinheiten aus Estrogen-Wirkstoff einerseits und der kombinierten täglichen Dosierungseinheit aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff andererseits auf der entgegengesetzten Seite ein zweites zyklisches Schema angebracht ist, das die Anwendung von zunächst 14 täglichen Dosierungseinheiten des Estrogen-Wirkstoffes gefolgt von dann 14 kombinierten täglichen Dosierungseinheiten aus Estrogen-Wirkstoff und Gestagen-Wirkstoff für Frauen vorschreibt, bei denen noch ein Menstruationszyklus erwünscht ist.

EPO-Munich
59

Zusammenfassung

29. Sep. 2001

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparate für die Anwendung in der Hormonersatztherapie, z. B. zur Anwendung bei menopausalen bzw. klimakterischen Beschwerden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

29. Sep. 2001

Fig. 1

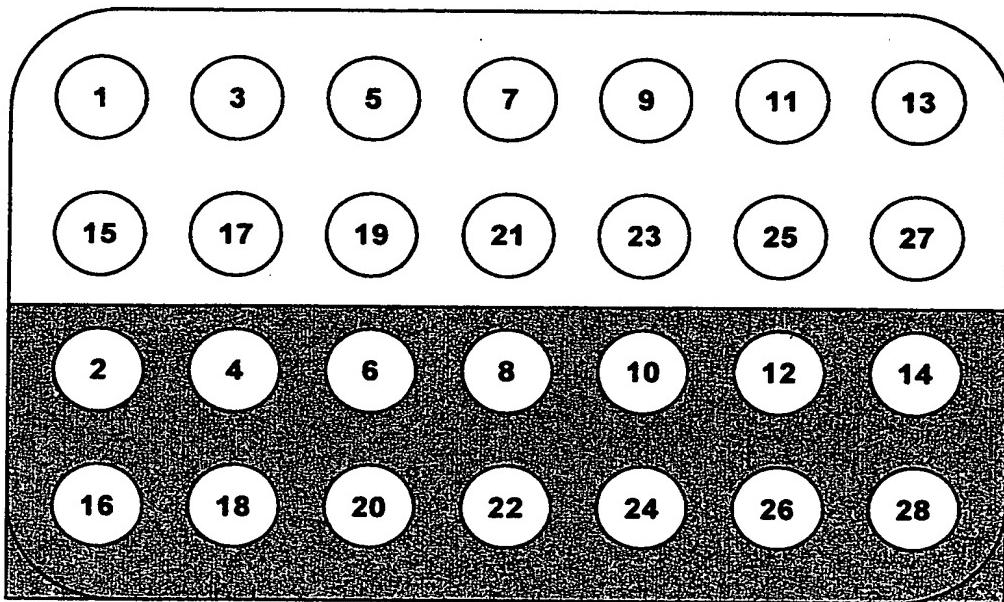


Fig. 2

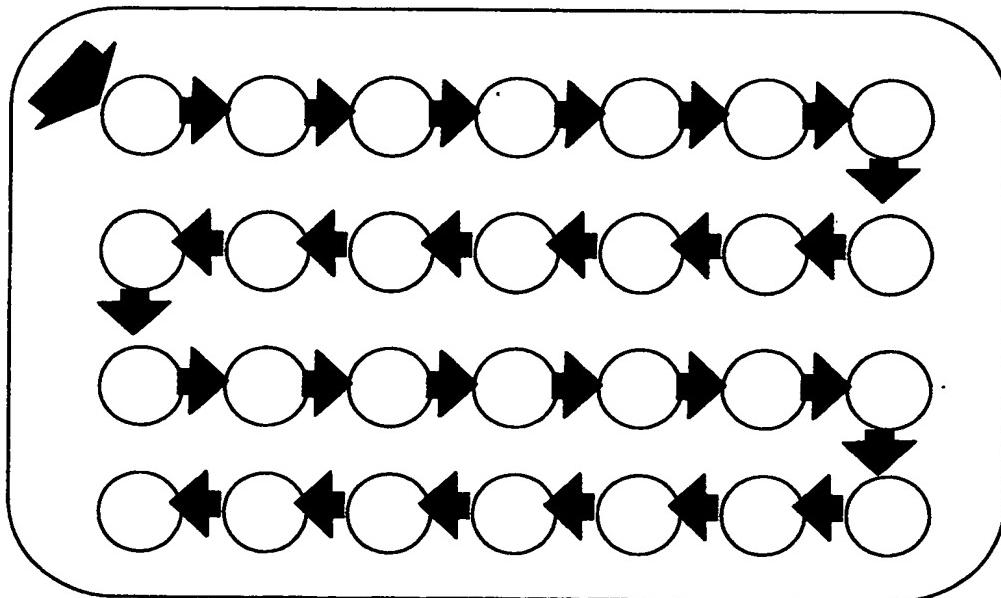


Fig. 3

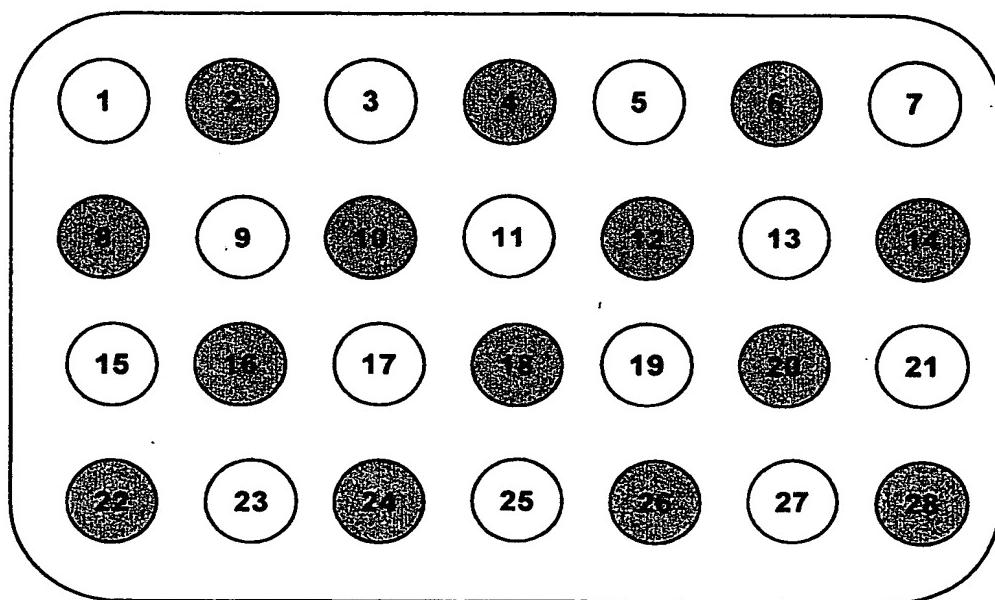
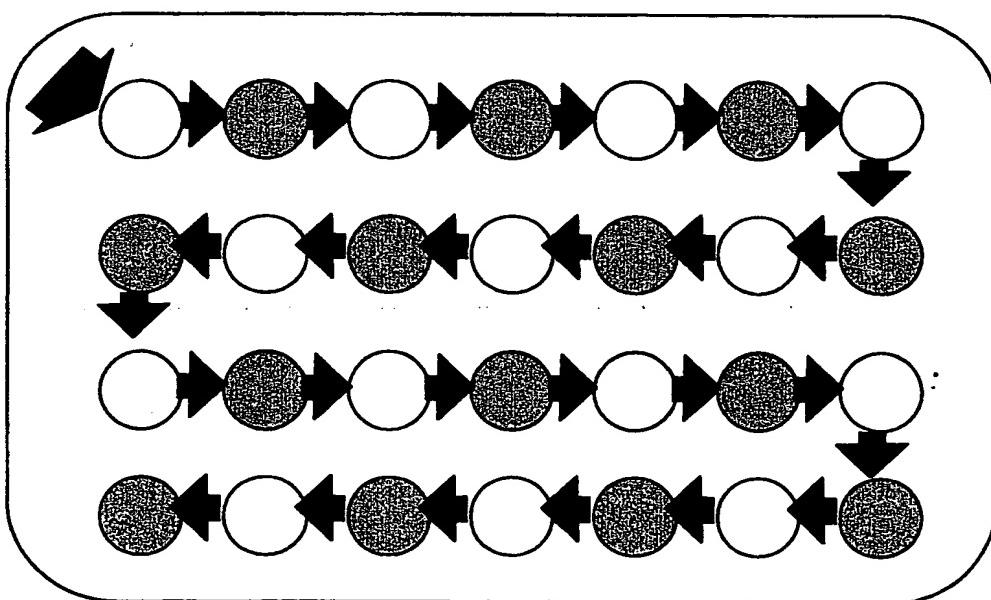


Fig. 4



BEST AVAILABLE COPY

3 / 3

BEST AVAILABLE COPY

Fig. 5

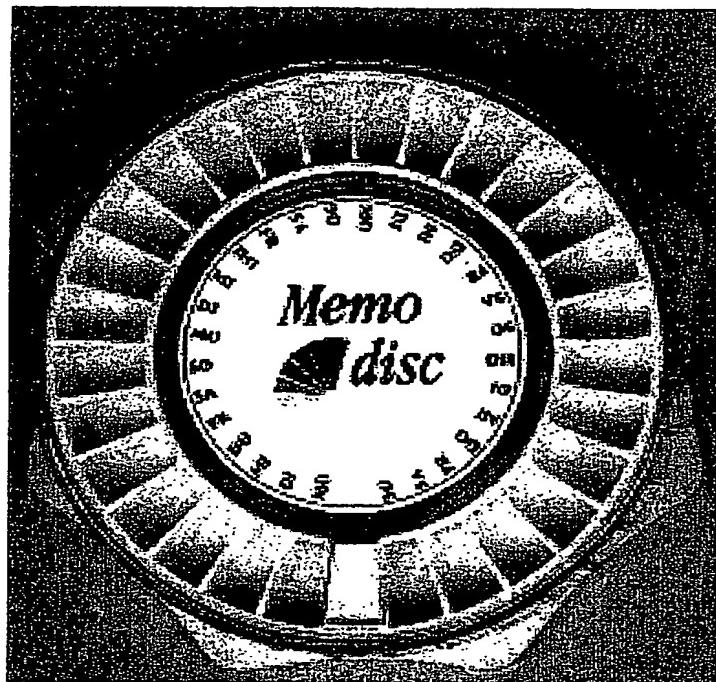


Fig. 5A

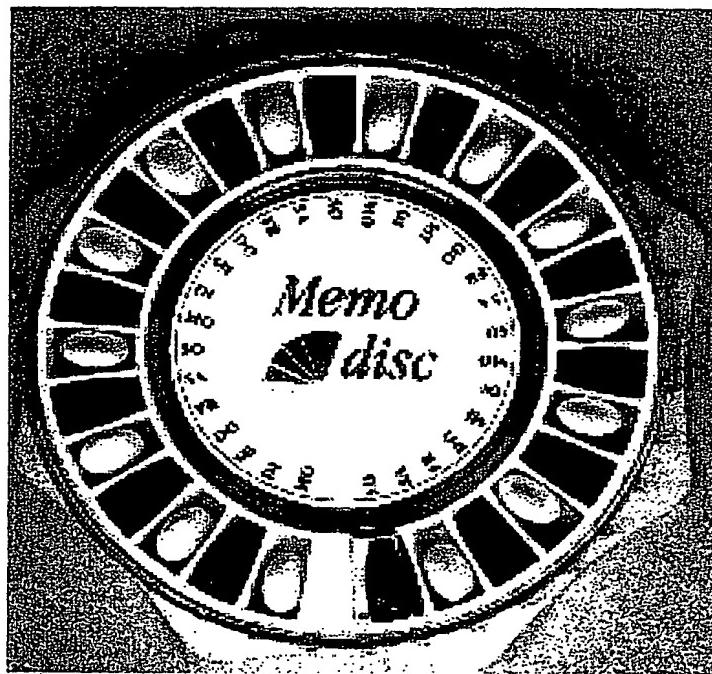


Fig. 5B

THIS PAGE BLANK (USPTO)